

La détermination du risque d'un deuxième cancer chez des patients traités pour un premier cancer

Determination of the risk of a second cancer in patients treated for a first cancer

J.-F. BOIVIN ⁽¹⁾, S. WACHOLDER ⁽²⁾

(1) Département d'épidémiologie et de biostatistique, Université McGill, 1020 avenue des Pins Ouest, Montréal, Québec, Canada H3A 1A2 (Tirés à part : J.-F. Boivin)
(2) National Institutes of Health, Bethesda, États-Unis

A paradoxical effect of radiotherapy and chemotherapy for cancer is that some of these treatments can themselves cause new cancers. Most epidemiologic methods can be applied successfully to the investigation of this problem and this paper reviews various approaches that have already been used by various researchers. The authors first review the more traditional methods, i.e., cohort and case-control studies and they then describe designs that have been proposed more recently, such as case-cohort studies. A distinction is established between internal comparisons, carried out within the study population, and external comparisons, in which a general population external to the population under study is used as the reference category. This presentation is mainly aimed at investigators using tumor registry data. However, the general principles formulated here are easily generalized to contexts other than that of registries.

Epidemiology. Radiotherapy. Chemotherapy. Second cancers. Cohort studies. Case-control studies. Case-cohort studies. Tumor registries.

Un effet paradoxal de la radiothérapie et de la chimiothérapie pour le cancer est que certains de ces traitements peuvent eux-mêmes causer de nouveaux cancers. La plupart des méthodes épidémiologiques peuvent être appliquées à l'étude de ce problème et cet article présente une revue de différentes approches déjà utilisées par divers chercheurs. Les auteurs reviennent d'abord les méthodes plus traditionnelles, i.e., les études de cohorte et les études cas-témoins, et ils présentent ensuite des plans de recherche proposés plus récemment, comme par exemple les études cas-cohortes. Une distinction est établie entre les comparaisons internes, effectuées à l'intérieur de la population étudiée, et les comparaisons externes, dans lesquelles une population générale extérieure à celle étudiée sert de groupe de référence. Cet article s'adresse en premier lieu aux utilisateurs de données recueillies par des registres des tumeurs. Cependant, les principes généraux qui y sont discutés sont facilement généralisables à d'autres contextes que celui des registres.

Épidémiologie. Radiothérapie. Chimiothérapie. Deuxièmes cancers. Études de cohorte. Études cas-témoins. Études cas-cohortes. Registres des tumeurs.

J.-F. Boivin est chercheur boursier, Santé nationale et Bien-être social Canada.

Ce travail a été supporté par la subvention 2R01CA-22849 de l'Institut du cancer des États-Unis.

Texte reçu le 30 novembre 1987. Acceptation définitive le 14 avril 1988.

Dans cet article nous définissons les différents concepts épidémiologiques qui nous intéressent en fonction des données provenant de registres des tumeurs. De même, nous privilégions dans notre revue de la littérature les exemples d'études basées sur des données recueillies par des registres. Cependant, les principes généraux discutés ici sont facilement généralisables à d'autres contextes que celui des registres des tumeurs.

PRINCIPALES MÉTHODES

LES ÉTUDES DE COHORTE

Généralement, les patients atteints de cancer sont signalés à un registre des tumeurs au moment du diagnostic de leur cancer. Ces patients sont ensuite suivis pour déterminer leur survie et possiblement d'autres informations comme la cause éventuelle de leur décès. Un tel groupe de patients représente une cohorte, que nous définissons ici comme un groupe de sujets identifiés à un point particulier dans le temps et suivis après ce point dans le but de détecter l'incidence d'un événement spécifique comme la mort ou le diagnostic d'un cancer. Nous distinguons ici les termes « cohorte » et « étude de cohorte ». Une cohorte est un groupe de personnes soumis à une investigation épidémiologique. L'étude de cohorte est une des méthodes disponibles pour déterminer un risque particulier dans une cohorte. D'autres méthodes, comme par exemple les études cas-témoins et les études cas-cohortes, peuvent cependant aussi être utilisées.

L'étude de cohorte a été décrite dans de nombreux traités d'épidémiologie [1-4]. La figure 1, adaptée de Wacholder et Boivin [5], illustre cette approche telle qu'elle pourrait être utilisée pour la détermination du risque d'un deuxième cancer après traitement pour un premier cancer. Des patients atteints d'un premier cancer sont signalés à un registre des tumeurs au moment du diagnostic de ce cancer. Ces patients sont ensuite suivis et les dates de diagnostic de nouveaux cancers, c'est-à-dire de deuxièmes cancers primaires, sont déterminées. Dans la figure 1, chaque

ligne horizontale représente un patient. Nous pouvons par exemple imaginer que 1000 patients ont été signalés à un registre des tumeurs et que trois d'entre eux ont éventuellement développé un deuxième cancer primaire. Dans les études de cohorte, toutes les variables d'intérêt, c'est-à-dire les expositions et les variables « confondantes » et d'interaction potentielles sont mesurées pour tous les membres de la cohorte. Dans l'exemple présenté ici, le facteur d'exposition d'intérêt est le traitement pour le premier cancer et les variables « confondantes » et d'interaction potentielles sont l'âge, le sexe, la race et possiblement d'autres variables.

Une méthode appropriée d'analyse des études de cohorte est la régression de Cox [6, 7], dans laquelle un ensemble à risque (« risk set ») est constitué au moment de l'incidence de chaque cas de maladie. A chacun de ces moments, le vecteur des covariables pour le cas incident est comparé aux vecteurs des autres sujets inclus dans l'ensemble à risque. Dans l'exemple présenté à la figure 1, trois ensembles à risque seraient ainsi constitués, un pour chacun de ces cas de deuxième cancer observés. Chacun de ces ensembles incluerait le cas de deuxième cancer et tous les autres patients ayant survécu au moins jusqu'au moment du diagnostic chez le cas. Les survivants qui seraient inclus dans les ensembles à risque seraient donc les sujets représentés par les lignes pointillées sur la figure 1.

Un exemple d'étude de cohorte basée sur des données provenant de registres des tumeurs a été publié par Curtis *et al.* [8] en 1984. Environ 440 000 patients atteints de cancer et inscrits dans neuf registres des tumeurs américains furent identifiés. Ces patients furent ensuite classés selon les traitements reçus pendant les quelques mois suivant le diagnostic de leur cancer et quatre groupes mutuellement exclusifs furent distingués : (a) chirurgie seulement; (b) radiothérapie seule ou avec chirurgie; (c) chimiothérapie seule ou avec chirurgie ou radiothérapie; et (d) autres ou aucun, incluant aucun traitement connu ou reçu et les traitements hormonaux. Le tableau I présente le nombre de patients inclus dans les deux dernières catégo-

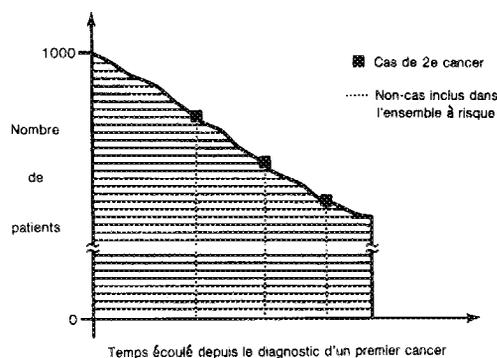


FIG. 1. — L'étude de cohorte. — The cohort study. (Figure adaptée de Wacholder et Boivin [5], avec la permission de l'*American Journal of Epidemiology*).

ries de traitement, i.e., chimiothérapie et autres/aucun, et indique aussi le nombre de leucémies observées chez ces patients après le diagnostic de leur premier cancer. L'exposition d'intérêt est la chimiothérapie et le groupe de référence est le groupe autres/aucun traitement. Curtis *et al* [8] ne présentent pas d'analyse selon la méthode de Cox [6]. Cependant, des risques relatifs que nous avons estimés selon la méthode de Mantel et Haenszel [9], en stratifiant pour la période de latence, sont présentés au *tableau I*.

Le type de comparaison présenté au *tableau I* est une comparaison interne, c'est-à-dire une comparaison dans laquelle la population de référence représente un

sous-ensemble de la cohorte étudiée. Dans notre exemple, la population de référence était constituée de tous les patients qui appartenaient au groupe autres/aucun traitement. Par contraste, dans les comparaisons externes, une population extérieure à la cohorte étudiée sert de groupe de comparaison. Très fréquemment, cette population externe sera la population générale d'un territoire particulier, comme par exemple la population générale de l'État du Connecticut aux États-Unis, pour laquelle des estimations du taux d'incidence du cancer sont disponibles depuis plusieurs décennies [10].

Lorsque des comparaisons externes sont effectuées, le risque relatif est estimé par le ratio du nombre observé de cas chez les membres de la cohorte exposés à un agent particulier, au nombre attendu déterminé selon les taux d'incidence dans la population externe choisie. L'estimation du risque relatif basée sur des comparaisons externes a été décrite de façon très détaillée par plusieurs auteurs, dont par exemple Monson [2].

L'étude de Curtis *et al* [8] nous fournit un exemple de comparaison externe où la population générale de neuf régions des États-Unis sert de population de référence. Le *tableau II* présente les résultats de ces comparaisons externes pour les patients exposés à la chimiothérapie. Une distinction importante entre les analyses des *tableaux I et II* est que les analyses du *tableau II* sont ajustées pour l'âge, le

TABLEAU I. — Un exemple publié d'étude de cohorte [8]. — A published example of a cohort study [8].

Latence	Traitement	Cas de leucémie	Non-cas	Risque relatif ^a
1 ^{re} année	Chimiothérapie	9	70 665	0,59
	Autres/aucun	18	83 449	
	Total	27	154 114	
2 ^e année	Chimiothérapie	9	28 009	1,09
	Autres/aucun	7	23 847	
	Total	16	51 856	
3 ^e -7 ^e années	Chimiothérapie	29	14 801	1,81
	Autres/aucun	15	13 894	
	Total	44	28 695	
Toutes les années	Chimiothérapie	47	70 627	1,17
	Autres/aucun	40	83 427	
	Total	87	154 054	

(a) Estimés selon Mantel et Haenszel [9].

horte étudiée. Dans
tion de référence était
patients qui appartie-
aucun traitement. Par
raisons externes, une
a cohorte étudiée sert
n. Très fréquemment,
e sera la population
articulier, comme par
générale de l'État du
nis, pour laquelle des
incidence du cancer
plusieurs décennies

aisons externes sont
atif est estimé par le
vé de cas chez les
exposés à un agent
attendu déterminé se-
dans la population
tion du risque relatif
aisons externes a été
taillée par plusieurs
le Monson [2].

l. [8] nous fournit un
externe où la popu-
gions des États-Unis
référence. Le tableau II
de ces comparaisons
exposés à la chimio-
importante entre les
et II est que les ana-
justées pour l'âge, le

ort study [8].

Risque relatif ^a
0,59
1,09
1,81
1,17

TABLEAU II. — Un exemple publié de comparaison externe dans une étude de cohorte [8]. — A published example of external comparison in a cohort study [8].

Latence	Traitement	Cas de leucémie		Risque relatif ^a
		Observés	Attendus	
1 ^{re} année	Chimiothérapie	9	10,8	0,8
2 ^e année	Chimiothérapie	9	4,4	2,0
3 ^e -7 ^e années	Chimiothérapie	29	5,6	5,2
Toutes les années	Chimiothérapie	47	20,8	2,3

(a) Risque relatif = Nombre de cas observés/Nombre de cas attendus.

sexe et l'année de calendrier tandis que celles du tableau I ne le sont pas. Ceci peut expliquer certaines différences entre les résultats présentés dans ces deux tableaux.

LES ÉTUDES CAS-TÉMOINS

Les études de cohorte peuvent parfois être très coûteuses, surtout lorsque la taille de la cohorte étudiée est très grande. Deux autres options plus économiques sont l'étude cas-témoins [11] et l'étude cas-cohorte [12]. La figure 2, adaptée de Wacholder et Boivin [5], démontre comment la cohorte présentée auparavant à la figure 1 pourrait être étudiée à l'aide de l'approche cas-témoins. A nouveau, tous les membres de la cohorte doivent être suivis. Pour chaque membre de cette cohorte, les dates de diagnostic du premier cancer, de fin du suivi et d'incidence de deuxièmes cancers sont déterminées. Ensuite, pour chacun

des trois cas de deuxième cancer observés, un ou plusieurs témoins sont choisis de façon aléatoire parmi tous les sujets ayant survécu jusqu'au moment du diagnostic du deuxième cancer chez les cas. Ces témoins peuvent être ou ne pas être appariés aux cas pour le sexe, l'âge ou d'autres variables. Des mesures détaillées des expositions et des variables « confondantes » et d'interaction sont ensuite obtenues pour les cas et les témoins seulement, et non pas pour les autres membres de la cohorte. La méthode standard d'analyse est la régression logistique conditionnelle [13, 14]. Avec l'inclusion d'un nombre modéré de témoins, une étude cas-témoins de ce type peut mener à des économies considérables sans perte appréciable de précision [13, 14].

Le tableau III présente des résultats d'une étude cas-témoins conduite par Boivin *et al.* [15] pour déterminer l'association entre la radiothérapie pour un premier cancer et le risque subséquent de leucémie. Les sujets de l'étude furent identifiés dans les registres de tumeurs de quatre états américains : la Californie, le Connecticut, le Kansas, et le Massachusetts. Les cas étaient des sujets avec deux cancers primaires, le deuxième cancer étant une leucémie diagnostiquée au moins un an après le diagnostic du premier cancer. Les témoins étaient des patients avec un seul cancer. Deux témoins furent assortis à chaque cas pour le registre des tumeurs, le site anatomique du premier cancer, la date du diagnostic du premier cancer, l'âge, le sexe et la durée de survie après le diagnostic du premier cancer. Deux catégories de leucémies furent distinguées : (a) les leucémies lymphatiques chroniques et les leucémies lymphati-

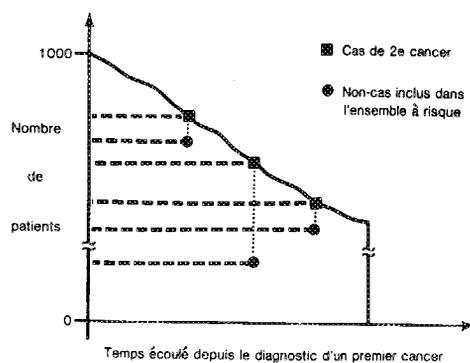


FIG. 2. — L'étude cas-témoins. — The case-control study. (Figure adaptée de Wacholder et Boivin [5], avec la permission de l'American Journal of Epidemiology).

TABLEAU III. — Un exemple publié d'étude cas-témoins [15]. — A published example of case-control study [15].

Latence	Traitement	Cas de leucémie ^a	Non-cas	Risque relatif ^b
1-4 ans	Irradié	42	59	2,0
	Non irradié	66	154	
	Total	108	213	
5-9 ans	Irradié	18	32	1,3
	Non irradié	42	88	
	Total	60	120	
10-28 ans	Irradié	22	39	1,1
	Non irradié	42	84	
	Total	64	123	
Toutes les années	Irradié	82	130	1,6
	Non irradié	150	326	
	Total	232	456	

(a) Leucémies autres que les leucémies lymphatiques chroniques et les leucémies lymphatiques non spécifiées.
 (b) Estimé par régression logistique conditionnelle.

ques non spécifiées, et (b) les autres leucémies. Des estimations du risque relatif pour les autres leucémies sont présentées au tableau III.

LES ÉTUDES CAS-COHORTES

Une description formelle des études cas-cohortes a été présentée par Prentice en 1986 [12]. La figure 3, adaptée de Wacholder et Boivin [5], illustre l'utilisation de cette approche. A nouveau, les dates de diagnostic du premier cancer, de fin du suivi et d'incidence d'un deuxième cancer sont déterminées pour les 1 000 membres de la cohorte, et les mêmes trois cas de deuxième cancer sont observés. Dans l'étude cas-cohorte, un échantillon aléatoire unique, que nous appellerons sous-cohorte, est obtenu à partir de tous les sujets inclus dans la cohorte. Il peut s'agir d'un échantillon aléatoire simple ou d'un échantillon stratifié, par exemple pour l'âge et le sexe. Les trois lignes continues sur la figure 3 représentent cet échantillon. Des mesures détaillées des expositions et des variables « confondantes » et d'interaction sont obtenues seulement pour les cas et pour les membres de la sous-cohorte, et non pas pour les autres membres de la cohorte. La méthode d'analyse des études cas-cohortes a été décrite

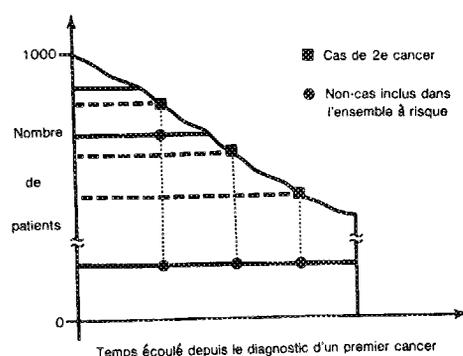


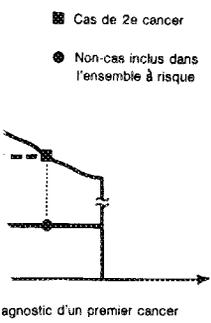
FIG. 3. — L'étude cas-cohorte. — The case-cohort study. (Figure adaptée de Wacholder et Boivin [5], avec la permission de l'American Journal of Epidemiology).

par Prentice [12]. Un ensemble à risque est constitué pour chaque cas de maladie observé. Les non-cas sont les membres de la sous-cohorte survivant au moment du diagnostic du deuxième cancer chez chacun des trois cas. Dans notre exemple à la figure 3, le premier ensemble à risque inclut un cas et deux non-cas tandis que les deux autres ensembles incluent chacun un cas et un non-cas. L'estimation du risque relatif est obtenue selon les méthodes habituelles telles que la régression de Cox, mais le calcul des écarts-type est plus complexe [12]. L'étude cas-cohorte est plus économique que l'étude de cohorte habituelle, et similaire du point de vue coût à l'étude cas-témoins. Le tableau IV présente une exem-

TABLEAU IV. — Un exemple fictif d'ensembles à risque dans une étude cas-cohorte. — A fictitious example of risk sets in a case-control study.

Latence ^a	Traitement	Cas	Non-cas
Temps 1	Oui	0	1
	Non	1	1
	Total	1	2
Temps 2	Oui	1	0
	Non	0	1
	Total	1	1
Temps 3	Oui	1	0
	Non	0	1
	Total	1	1

(a) Latence : période de temps écoulée entre le diagnostic du premier cancer et celui du deuxième cancer.



— The case-cohort study. et Boivin [5], avec la per- of Epidemiology).

ensemble à risque est as de maladie observé. membres de la sous-co- ent du diagnostic du chacun des trois cas. a figure 3, le premier fut un cas et deux eux autres ensembles et un non-cas. L'esti- est obtenue selon les lles que la régression es écarts-type est plus cas-cohorte est plus de cohorte habituelle, e vue coût à l'étude IV présente une exem-

fictif d'ensembles à risque A fictitious example of risk

Cas	Non-cas
0	1
1	1
1	2
1	0
0	1
1	1
1	0
0	1
1	1

écoulée entre le diagnostic deuxième cancer.

ple de trois ensembles à risque constitués à partir de la figure 3.

Un exemple d'étude cas-cohorte est celle que Boivin *et al.* [16] conduisent depuis 1976 sur le risque de deuxième cancer après radiothérapie ou chimiothérapie pour la maladie de Hodgkin. Les données requises proviennent de plusieurs sources, dont des registres des tumeurs. Cette étude, conduite originellement comme une étude de cohorte traditionnelle, utilise depuis 1985 l'approche cas-cohorte. Une cohorte de 10 000 patients dont la maladie de Hodgkin a été diagnostiquée entre 1940 et 1984 a été identifiée. Pour tous les membres de cette cohorte, des informations de base incluant la date de naissance, le sexe, et la date de diagnostic de la maladie de Hodgkin sont obtenues. Les patients sont ensuite suivis pendant plusieurs années et les dates d'incidence de deuxième cancers sont déterminées. Des renseignements détaillés sont ensuite obtenus sur la radiothérapie et la chimiothérapie reçues par tous les cas de deuxième cancer et par les membres d'une sous-cohorte consistant en un échantillon aléatoire de 10 % des 10 000 patients inclus dans la cohorte.

COMPARAISONS EXTERNES AVEC LES ÉTUDES CAS-COHORTES ET CAS-TÉMOINS

La discussion des études cas-témoins et cas-cohortes présentée dans les sections précédentes portait sur les comparaisons internes. Cependant, ces deux approches peuvent aussi être utilisées pour effectuer des comparaisons externes.

Études cas-cohortes

Dans les études cas-cohortes, le nombre observé de cas de deuxième cancer est obtenu exactement de la même façon que dans les études de cohorte classiques. Cependant, la méthode utilisée pour calculer le nombre de cas attendus doit être modifiée parce que les données requises sur tous les membres de la cohorte ne sont pas disponibles. Wacholder et Boivin [5, 17] ont présenté différentes méthodes pour estimer ces nombres attendus dans les études cas-cohortes. Dans les comparai-

sons externes, le risque relatif pour un groupe d'exposition donné est estimé par le ratio du nombre observé de cas au nombre attendu. Wacholder et Boivin [5] ont aussi présenté les formules requises pour les estimations de variance, les tests d'hypothèse et les intervalles de confiance.

Un exemple d'utilisation de l'approche cas-cohorte pour effectuer des comparaisons externes a été publié par Boice et Hutchison en 1980 [18]. Cette étude n'était pas basée sur des données de registres des tumeurs mais la méthode utilisée est directement applicable dans des registres. Une cohorte de 28 490 femmes irradiées pour le traitement d'un cancer du col de l'utérus fut identifiée aux États-Unis et en Europe. Ces femmes furent suivies pendant une moyenne de 4,7 ans et 13 cas de leucémie furent observés. Pour le calcul du nombre attendu de leucémies dans cette cohorte, un échantillon de 10 % de la cohorte entière fut sélectionné et la distribution par âge et par année de calendrier des personnes-années observées dans cette sous-cohorte fut déterminée. Les nombres attendus de leucémies furent ensuite obtenus en multipliant cette distribution de personnes-années par les taux d'incidence de leucémie dans les populations générales appropriées des États-Unis et d'Europe. Finalement, le nombre attendu pour la cohorte entière fut obtenu en divisant le nombre attendu dans la sous-cohorte par 0,1, la fraction d'échantillonnage utilisée pour obtenir la sous-cohorte.

Études cas-témoins

Les méthodes appropriées pour effectuer des comparaisons externes à partir de données d'études cas-témoins n'ont pas encore été décrites explicitement. Des travaux en cours par Wacholder et Boivin [19] s'intéressent à cette question. Cependant, les principes sous-jacents à ces méthodes peuvent déjà être énoncés. Dans les études cas-témoins, des témoins sont sélectionnés au moment du diagnostic de chaque cas de deuxième cancer observé dans la cohorte, parmi tous les sujets ayant survécu jusqu'au moment du diagnostic de deuxième cancer chez les cas. Ces témoins sont parfois appariés aux cas pour des variables comme l'âge et le sexe.

Le nombre de cas de deuxième cancer observé dans les études cas-témoins est obtenu exactement de la même façon que dans les études de cohorte régulières. Pour calculer le nombre de cas attendu, des méthodes semblables à celles utilisées pour les études cas-cohortes peuvent être utilisées. En effet, les témoins sélectionnés au moment du diagnostic de chaque cas peuvent être réunis et être traités comme une sous-cohorte d'une étude cas-cohorte. Dans une étude cas-cohorte, cette sous-cohorte représente un échantillon aléatoire de la cohorte entière. Nous pouvons donc la traiter comme une « mini-cohorte » à partir de laquelle les personnes-années peuvent être calculées pour chaque groupe d'exposition. Le nombre attendu pour cette mini-cohorte est ensuite estimé en multipliant la distribution des personnes-années par âge, sexe, etc., par les taux d'incidence correspondants dans la population générale. Le nombre attendu pour la cohorte *entière* peut ensuite être estimé en divisant le nombre attendu calculé pour la mini-cohorte par la fraction d'échantillonnage utilisée pour sélectionner la sous-cohorte [5].

Dans une étude cas-témoins, la même méthode peut être utilisée, avec cependant une distinction importante. Les témoins ne peuvent contribuer au calcul des personnes-années dans la sous-cohorte qu'à partir du moment de leur sélection comme témoin, et non pas à partir du temps zéro, défini comme la date du diagnostic du premier cancer. Un sujet diagnostiqué à l'âge de 20 ans, sélectionné comme témoin à l'âge de 25 ans, et décédé à l'âge de 35 ans, contribuera donc pour 10 personnes-années à la sous-cohorte — de l'âge de 25 ans jusqu'à l'âge de 35 ans, et non 15 personnes-années, comme dans une étude cas-cohorte (dans une étude cas-cohorte, ce sujet aurait été sélectionné à l'âge de 20 ans comme membre de la sous-cohorte).

Dans une étude cas-cohorte, la fraction d'échantillonnage est généralement fixe — elle était par exemple de 10 % dans l'étude de Boice et Hutchison [18]. Dans une étude cas-témoins, la situation est plus complexe, et la fraction d'échantillonnage variera généralement dans le temps, étant donné qu'à chaque

fois qu'un nouveau cas de deuxième cancer apparaît et que des témoins sont choisis, ces témoins sont échantillonnés à partir d'une cohorte dont la taille aura généralement diminué. Si on se réfère par exemple à *la figure 2*, on remarque que le premier témoin est sélectionné parmi un plus grand nombre de sujets à risque que le deuxième ou le troisième témoin. Dans le calcul du nombre attendu de deuxième cancers pour la cohorte *entière*, on doit donc tenir compte de cette fraction d'échantillonnage variable, alors que ceci n'est généralement pas nécessaire dans les études cas-cohortes.

Finalement, dans les études cas-témoins, les témoins sont fréquemment appariés aux cas et les estimations de nombres attendus doivent tenir compte de cet appariement. En d'autres mots, l'estimation des nombres attendus doit être effectuée selon une méthode stratifiée.

Aucun exemple de comparaison externe utilisant l'approche cas-témoins ne nous est connu. On peut présumer que de tels exemples apparaîtront lorsque cette méthode aura été discutée plus en profondeur dans la littérature.

LA CONTRIBUTION DES REGISTRES DES TUMEURS

On peut regrouper les données requises pour effectuer l'analyse du risque de deuxième cancer dans trois catégories distinctes : (a) L'identification de la cohorte de patients exposés à la radiothérapie ou à la chimiothérapie; (b) Le suivi des membres de cette cohorte, depuis leur traitement jusqu'à leur décès ou jusqu'à la fin de la période d'observation, incluant dans ce suivi l'identification des cas de deuxième cancer; et finalement, (c) Les données sur les variables d'exposition, i.e., la radiothérapie et la chimiothérapie, et sur les covariables d'intérêt, incluant l'âge, le sexe, et possiblement d'autres variables comme le type de cancer traité, son stade, etc.

Les exemples que nous avons cités précédemment démontrent divers degrés possibles de contribution des registres des tumeurs à des études du risque de deuxième cancer. Par

de deuxième cancer
oins sont choisis, ces
onnés à partir d'une
ra généralement dimi-
-exemple à la figure 2,
nier témoin est sélectionné
and nombre de sujets
ne ou le troisième té-
u nombre attendu de
la cohorte *entière*, on
te de cette fraction
le, alors que ceci n'est
saire dans les études

études cas-témoins,
mmement appariés aux
de nombres attendus
cet appariement. En
on des nombres atten-
selon une méthode

comparaison externe
-témoins ne nous est
-que de tels exemples
-te méthode aura été
-deur dans la littéra-

LES DONNÉES DES TUMEURS

es données requises
-se du risque de
-ois catégories distinc-
-de la cohorte de
-adiothérapie ou à la
-suivi des membres de
-ir traitement jusqu'à
-a fin de la période
-ans ce suivi l'identi-
-ième cancer; et fina-
-s sur les variables
-thérapie et la chimio-
-riables d'intérêt, in-
-ossiblement d'autres
-de cancer traité, son

is avons cités précé-
-vers degrés possibles
-res des tumeurs à des
-deuxième cancer. Par

exemple, dans l'étude de cohorte rapportée par Curtis *et al.* [8], et dans l'étude cas-témoins publiée par Boivin *et al.* [15], toutes les données provenaient de registres des tumeurs. Par contre, dans d'autres études, les registres des tumeurs ne fournissent qu'une partie des données requises. Par exemple, dans l'étude cas-cohorte effectuée par Boivin *et al.* [16], l'identification et le suivi des sujets sont effectués en partie seulement à partir de registres des tumeurs, et les données sur les traitements et sur les covariables cliniques proviennent surtout des dossiers médicaux des patients, et non de registres.

DISCUSSION

Nous avons présenté trois méthodes de sélection des sujets pour déterminer le risque de deuxième cancer après traitement pour un premier cancer. Chacune de ces méthodes, i.e., l'étude de cohorte traditionnelle, l'étude cas-témoins, et l'étude cas-cohorte, peut en principe être utilisée pour effectuer soit des comparaisons internes, soit des comparaisons externes. Nous nous en sommes tenus à la situation assez habituelle où le nombre de cas de deuxième cancer est plutôt restreint et où l'investigateur désire conserver tous ces cas pour l'analyse. Les options méthodologiques qui s'offrent concernent donc le choix des non-cas. Dans l'étude de cohorte traditionnelle, tous les non-cas sont inclus dans les analyses. Dans les études cas-témoins et cas-cohortes, un échantillon de non-cas est obtenu. Dans les études cas-cohortes, l'échantillon est obtenu au temps zéro, tandis que dans les études cas-témoins, l'échantillon est obtenu au moment du diagnostic des cas.

On peut se demander comment établir un choix entre les diverses méthodes épidémiologiques discutées ici. Un premier critère concerne le coût de l'acquisition et du traitement des données. Les études cas-témoins et cas-cohortes exigent moins d'information que l'étude de cohorte traditionnelle. Dans la mesure où toutes les données requises sont déjà disponibles dans un registre des tumeurs pour tous les membres de la cohorte — comme c'était le cas pour l'étude de Curtis *et al.* [8] —

l'étude de cohorte traditionnelle peut constituer le choix le plus simple et le plus naturel. Cependant, lorsque l'acquisition des données représente un coût important, parce que ces données ne sont pas disponibles de façon routinière au registre des tumeurs, les études cas-témoins et cas-cohortes deviennent avantageuses.

Un des critères qui doit être considéré dans le choix entre une étude cas-témoin et une étude cas-cohorte est le type de comparaison qui sera privilégié dans l'analyse : comparaison interne ou comparaison externe. Plusieurs raisons peuvent motiver l'utilisation de comparaisons externes. Par exemple, il arrive parfois qu'aucun sous-ensemble de la cohorte étudiée ne semble adéquat pour des comparaisons internes. Tous les sujets inclus dans une cohorte peuvent par exemple avoir été exposés à un agent potentiellement cancérigène. Dans l'étude de Curtis *et al.* [8], la population de référence choisie, le groupe autres/aucun traitement, incluait des patients ayant reçu des traitements hormonaux et possiblement d'autres traitements non connus des registres des tumeurs. Si cette population de référence pouvait potentiellement présenter un risque accru de leucémie à cause de ces traitements hormonaux ou inconnus, les comparaisons internes deviennent plus difficiles à interpréter et l'utilisation de comparaisons externes pourra être avantageuse. Une autre raison motivant l'emploi de comparaisons externes est que les données d'incidence provenant de populations générales sont statistiquement très stables, augmentant ainsi la puissance statistique des comparaisons effectuées.

Nous émettons l'hypothèse que l'étude cas-cohorte est statistiquement plus efficiente que l'étude cas-témoins pour les comparaisons externes, parce que la sous-cohorte obtenue fournit des renseignements plus complets sur la cohorte entière que les témoins d'une étude cas-témoins. D'un autre côté, pour les comparaisons internes, la méthode cas-témoins serait plus efficiente parce que la distribution temporelle de non-cas aura tendance à être plus similaire à celle des cas que dans l'étude cas-cohorte. Des travaux méthodologiques sont requis pour vérifier ces hypothèses.

RÉFÉRENCES

1. MacMahon B., Pugh T.F. : *Epidemiology. Principles and methods*. Boston, Little, Brown & Co, 1970.
2. Monson R.R. : *Occupational epidemiology*. Boca Raton, Florida, CRC Press Inc., 1980.
3. Kleinbaum D.G., Kupper L.L., Morgenstern H. : *Epidemiologic Research. Principles and quantitative methods*. Belmont, California, Lifetime Learning Publications, 1982.
4. Mausner J.S., Kramer S. : *Mausner & Bahn epidemiology — An introductory text*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1985.
5. Wacholder S., Boivin J.F. : External comparisons with the case-cohort design. *Am. J. Epidemiol.*, 1987, *126*, 1198-1209.
6. Cox D.R. : Regression models and life tables. *J. R. Stat. Soc. (B)*, 1972, *34*, 187-202.
7. Kalbfleisch J.D., Prentice R.L. : *The statistical analysis of failure time data*. New York, John Wiley and Sons, 1980.
8. Curtis R.E., Hankey B.F., Myers M.H., Young J.L. Jr : Risk of leukemia associated with the first course of cancer treatment : An analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program experience. *J.N.C.I.*, 1984, *72*, 531-544.
9. Mantel N., Haenszel W. : Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J.N.C.I.*, 1959, *22*, 719-748.
10. Heston J.F., Kelly J.A.B., Meigs J.W., Flannery J.T. : *Forty-five years of cancer incidence in Connecticut : 1935-79*. National Cancer Institute Monograph 70. Washington, D.C., U.S. Govt. Print. Off., 1986, NIH Publication No. 86-2652.
11. Liddell F.D.K., McDonald J.C., Thomas D.C. : Methods of cohort analysis appraisal by application to asbestos mining. *J. R. Stat. Soc. (A)*, 1977, *140*, 469-491.
12. Prentice R.L. : A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. *Biometrika*, 1986, *73*, 1-11.
13. Breslow N.E., Day N.E. : *Statistical methods in cancer research. Volume 1 — The analysis of case-control studies*. IARC Scientific Publications No 32. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1980.
14. Breslow N.E., Lubin J.H., Marek P., Langholz B. : Multiplicative models and cohort analysis. *J. Am. Stat. Assoc.*, 1983, *78*, 1-12.
15. Boivin J.F., Hutchison G.B., Evans F.B., Abou-Daoud K.T., Junod B. : Leukemia after radiotherapy for first primary cancers of various anatomic sites. *Am. J. Epidemiol.*, 1986, *123*, 993-1003.
16. Boivin J.F., Hutchison G.B., Lyden M., et al. : Second primary cancers following treatment of Hodgkin's disease. *J.N.C.I.*, 1984, *72*, 233-241.
17. Wacholder S., Boivin J.F. : External comparisons in case-cohort studies. *Proceedings of the 13th International Biometric Conference*. Seattle, 1986.
18. Boice J.D., Hutchison G.B. : Leukemia in women following radiotherapy for cervical cancer : Ten-year follow-up of an international study. *J.N.C.I.*, 1980, *65*, 115-129.
19. Wacholder S., Boivin J.F. : External comparisons for case-control and case-cohort studies. *Abstracts of the 147th Annual Meeting of the American Statistical Association*. San Francisco, 1987.